



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA DE POST-GRADO

**Hiponatremia como predictor de morbilidad en los pacientes
cirróticos atendidos en los servicios de medicina en el
Hospital Nacional Dos de Mayo. Agosto 2011 a mayo del 2012**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Para optar el Título de Especialista en Medicina Interna

AUTOR

Oscar Guido Marcelo Galarza

LIMA – PERÚ
2015

DEDICATORIA:

*A mis Padres: Enrique y Rosa,
por su amor, ejemplo y apoyo en
todo momento y lugar.*

AGRADECIMIENTO:

*Al Dr. Jorge Yarinsueca Gutierrez, del
Hospital Dos de Mayo, por ser un ejemplo
de Amistad, Empeño y Perseverancia.*

ÍNDICE

	Pág.
RESUMEN	6
INTRODUCCIÓN	8
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO.....	9
1.1.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	9
1.2.- ANTECEDENTES DEL PROBLEMA	9
1.3.- MARCO TEÓRICO	15
1.4.- HIPÓTESIS	24
1.5.- OBJETIVOS.....	24
1.5.1.- OBJETIVO GENERAL	24
1.5.2.- OBJETIVOS ESPECÍFICOS	24
CAPÍTULO II: MATERIAL Y MÉTODOS.....	26
2.1.- TIPO DE ESTUDIO.....	26
2.2.- DISEÑO DE INVESTIGACIÓN	26
2.3.- UNIVERSO.....	26
2.4.- MUESTRA.....	26
2.5.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN	27
2.6.- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	27
2.7.- DESCRIPCIÓN DE VARIABLES	27
2.7.1.- VARIABLE INDEPENDIENTE2	27
2.7.2.- VARIABLE DEPENDIENTE	27
2.7.3.- VARIABLES INTERVINIENTES.....	27
2.8.- RECOLECCIÓN DE DATOS	27
2.8.1.- TÉCNICA.....	27
2.8.2.- INSTRUMENTO	28

2.9.- PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS	28
CAPÍTULO III: RESULTADOS	29
3.1.- RESULTADOS	29
CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN	36
4.1.- DISCUSIÓN Y COMENTARIOS	36
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	39
5.1.- CONCLUSIONES.....	39
5.2.- RECOMENDACIONES	39
CAPÍTULO VI: BIBLIOGRAFÍA.....	40
6.1.- BIBLIOGRAFÍA.....	40
CAPÍTULO VII: ANEXOS	44
7.1.- DEFINICIÓN DE TÉRMINOS	44
7.2.- FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	45

RESUMEN

Objetivos: Determinar si la hiponatremia es un buen predictor de morbilidad en los pacientes con cirrosis hepática atendidos en el Hospital Nacional Dos de Mayo en el Periodo Agosto del 2011 a Mayo del 2012.

Material y métodos: Se realizó un estudio descriptivo, comparativo, observacional, transversal. Se revisaron 304 historias clínicas de pacientes ingresados con diagnóstico de cirrosis hepática hospitalizados en los servicios de Medicina Interna del Hospital de Nacional Dos de Mayo en el periodo que comprende el estudio.

Resultados: el 78% fueron varones y el 22% fueron mujeres. La media de la edad fue de 56,4+/-12,6 años siendo la mínima edad de 22 años y la máxima de 80 años. La mayoría de los pacientes estudiados provenían de Lima (85,2%), seguido de Piura (3,3%). El 42,8% de los pacientes tuvieron el antecedente de consumo de alcohol. El 17,8% eran diabéticos. El 16,8% de los pacientes cirróticos eran obesos. El 6,9% tenían el antecedente de tuberculosis. El 13,2% presentaron el antecedente de cirugías. El 49,7% de los pacientes presentaron telangiectasias. El 44,1% presentaron palmas hepáticas. El 26,6% tuvieron ictericia. Hubo morbilidad en el 13,8% de los casos, siendo la morbilidad de mayor frecuencia la ascitis en el 7,9% de los casos. Hubo hiponatremia en el 18,4% de los casos observándose una leve menor concentración en las mujeres (127,5meq versus 127,3meq).

Conclusiones: La hiponatremia es un buen predictor de morbilidad en los pacientes con cirrosis hepática. ($P < 0,05$) La mayoría de pacientes son varones mayores de 55 años provenientes de Lima. Existe un alto riesgo de morbilidad en los pacientes cirróticos que presentan hiponatremia. (OR: 19,4) la sensibilidad y especificidad mediante curvas de ROC (Receiving Operator Characteristics) de la hiponatremia como predictor de morbilidad de los pacientes con cirrosis hepática fue de 0,69 y 0,819 respectivamente.

Palabras clave: Hiponatremia, cirrosis hepática, morbilidad.

ABSTRACT

Objectives: To determine if hyponatremia is a good predictor of morbidity in patients with liver cirrhosis treated in the Hospital Nacional Dos de Mayo in the period August 2011 to May 2012.

Material and methods: a descriptive, comparative, observational, cross-sectional study was performed. 304 clinical histories of patients admitted with a diagnosis of liver cirrhosis hospitalized in the services of internal medicine of Hospital Nacional Dos de Mayo in the period covered by the study were reviewed.

Results: 78% were males and 22% were women. The mean age was 56.4 \pm 12.6 years being the minimum age of 22 years and the maximum of 80 years. Most of the patients studied came from Lima (85.2%), followed by Piura (3.3%). 42.8% of the patients had a history of alcohol consumption. 17.8% were diabetic. 16.8% of Cirrhotic patients were obese. 6.9% had a history of tuberculosis. 13.2% presented the history of surgery. 49.7% of the patients presented telangiectasias. 44.1% had liver palms. 26.6 percent had jaundice. There were morbidity in 13.8% of cases, being increasingly morbidity ascites in 7.9% of cases. There was hyponatremia in 18.4% of cases observed a slight lower concentration in women (127, 5meq versus 127, 3meq).

Conclusions: Hyponatremia is a good predictor of morbidity in patients with liver cirrhosis. ($P < 0,05$) The majority of patients are males over the age of 55 years from Lima. There is a high risk of morbidity in cirrhotic patients presenting hyponatremia. (OR: 19.4) sensitivity and specificity using curves of ROC (Receiver operator Characteristics) of hyponatremia as a predictor of morbidity of patients with liver cirrhosis was 0.69 and 0,819 respectively.

Key words: hyponatremia, liver cirrhosis, morbidity.

INTRODUCCIÓN

La cirrosis hepática, principalmente secundaria a alcoholismo, representa una causa habitual de internamiento en nuestro medio con una mortalidad hospitalaria elevada debido a sus múltiples complicaciones. Nuestro hospital integra la red de salud como efector de cuarto nivel de atención asistiendo a un gran número de pacientes con esta patología que requieren hospitalización. La hiponatremia es una alteración frecuente en pacientes con cirrosis, debido principalmente a un deterioro en la capacidad de eliminar agua libre. La fisiopatología de la retención de agua es compleja y comprende varios factores. Uno de los mecanismos principales es el aumento de la hormona antidiurética por liberación no osmótica a consecuencia del volumen intravascular efectivo reducido. La reducción del aporte de sodio al túbulo distal secundaria a la disminución del filtrado glomerular y la reabsorción excesiva de sodio en el túbulo proximal también son causa de la alteración en la eliminación de agua libre de los pacientes con cirrosis y ascitis. En otros casos la hiponatremia se desarrolla como consecuencia de una pérdida importante del líquido extracelular, ya sea por vómitos o diarrea, o a nivel renal por el uso de diuréticos.¹⁻³ La importancia de la hiponatremia para establecer el pronóstico de los pacientes con cirrosis internados en una sala general no es coincidente en todos los estudios publicados y no es utilizada habitualmente con este fin.

CAPITULO I

PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO

1.1.- Planteamiento del problema

De todas maneras aquellos marcadores de los trastornos hemodinámicos que ocurren en las etapas avanzadas de la cirrosis, como la ascitis persistente o refractaria, la reducción de la depuración de agua libre, el aumento de renina plasmática y norepinefrina, la presión arterial sistémica baja o la misma hiponatremia han sido predictores de falla hepatorenal y/o muerte en diferentes estudios.⁴⁻⁸

Por otro lado la prevalencia y el significado clínico de la hiponatremia en diferentes poblaciones de pacientes con cirrosis no han sido estudiadas extensamente⁹.

Con el propósito de evaluar la prevalencia, factores predisponentes, asociaciones clínicas y el valor pronóstico de la hiponatremia en pacientes cirróticos, es que planteamos la realización del presente trabajo de investigación.

1.2.- Antecedentes del problema

Rafael Valdivia et al; en el Perú el 2007 realiza un trabajo titulado: “Hiponatremia como factor pronóstico de mortalidad en pacientes cirróticos internados en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. 2003 – 2005”. El estudio tuvo como objetivo fundamental determinar si la hiponatremia es un factor pronóstico independiente

de mortalidad en los cirróticos. Se realizó un estudio retrospectivo de casos y controles. Se evaluó a pacientes cirróticos internados en el Hospital Guillermo Almenara Irigoyen desde enero del 2003 hasta junio del 2005; los casos fueron definidos como cirróticos fallecidos con MELD (Modelo de Enfermedad Hepática Terminal) ≥ 10 ; los controles fueron cirróticos vivos con MELD ≥ 10 ; adicionalmente se les clasificó de acuerdo a la presencia o no de hiponatremia. Para cada grupo se determinó las características clínicas, analíticas, el grado de disfunción hepática y sodio sérico. Para la comparación entre grupos se utilizó la prueba de t de Student y para determinar si la hiponatremia fue un factor pronóstico independiente de mortalidad se calculó el OR crudo y el ajustado, este último a través de un modelo de regresión logística. Se contó con 40 casos y 56 controles. Se encontró hiponatremia en el 28.13% del total de cirróticos y en el 50% de los cirróticos que fallecieron. Al comparar los grupos de cirróticos vivos y fallecidos, se encontró diferencia significativa en la edad ($p=0,013$), Child ($p=0,0001$), MELD ($p=0,004$), bilirrubina ($p=0,009$), albúmina ($p=0,0001$), creatinina ($p=0,019$) y sodio sérico ($p=0,002$). Los factores independientes de riesgo de mortalidad fueron la presencia de hiponatremia (OR ajustado: 4,83, IC - 95%: 1,42- 16,49), el SAE previo (OR ajustado: 3,42, IC - 95%: 1,13- 10,33) y la presencia de infección asociada (OR ajustado: 4,83, IC - 95%: 1,55- 15,03). El estudio concluye que la prevalencia de hiponatremia en cirróticos

internados con MELD \geq 10 fue de 28,13%. La hiponatremia, la ascitis previa y la infección asociada son factores pronósticos independientes de mortalidad en cirróticos

Mónica Guevara et al, en México el 2010 realiza un trabajo titulado. “Hiponatremia en la cirrosis hepática: patogenia y tratamiento”. Refieren en dicho trabajo que la hiponatremia es la alteración hidroelectrolítica más común en los pacientes con cirrosis. La hiponatremia puede ser consecuencia de una pérdida importante de líquido extracelular, “hiponatremia vera o hipovolémica”, o presentarse en el contexto de un aumento del volumen de líquido extracelular y en ausencia de pérdidas importantes de sodio, situación que ocurre en los pacientes con cirrosis avanzada, “hiponatremia dilucional o hipervolémica”. En la hiponatremia dilucional o hipervolémica la concentración sérica de sodio está disminuida, el volumen plasmático aumentado (aunque el volumen plasmático efectivo está disminuido debido a una marcada vasodilatación arterial en la circulación esplácnica) y el volumen de líquido extracelular aumentado, con ascitis y edemas en ausencia de signos de deshidratación. Esto es consecuencia del deterioro marcado en la excreción renal de agua libre de solutos, que condiciona una retención renal de agua desproporcionada con relación a la retención de sodio. La hiponatremia vera representa un 10 % de todas las hiponatremias que presentan los pacientes con cirrosis; por tanto, y debido a que la hiponatremia hipervolémica es

por mucho la más frecuente

Sebastián Mathurin et al; en Argentina el 2007 realizan un trabajo titulado: “Valor pronóstico de la hiponatremia en pacientes cirróticos internados en un hospital de segundo nivel”. El objetivo del estudio fue evaluar la prevalencia, factores predisponentes, asociaciones clínicas y pronóstico de la hiponatremia en pacientes cirróticos internados en un hospital de segundo nivel. Fueron estudiadas en forma prospectiva 109 internaciones consecutivas de 78 pacientes (71 hombres y 7 mujeres) con cirrosis ingresados en el Servicio de Clínica Médica del Hospital I. Carrasco desde marzo del 2004 a abril del 2006; la edad media (\pm DS) fue de $51,4 \pm 7,6$ años. La etiología de la cirrosis fue el alcohol en 72 pacientes (92%). Los niveles de sodio sérico fueron determinados al ingreso y repetidos al menos semanalmente en todas las internaciones. Se compararon los factores predisponentes, características clínicas y mortalidad entre los pacientes con hiponatremia (<130 mEq/l) e hiponatremia severa (<125 mEq/l) con los sin hiponatremia. Trece pacientes (16,6%) fallecieron durante la internación, con 11,9% de mortalidad hospitalaria. El índice de Child-Pugh (CP) registró, A: 3 (3%); B: 23 (21%) y C: 83 (76%). En 48 (44%) de las internaciones se halló hiponatremia y en 18 (16,5%) hiponatremia severa con mortalidad hospitalaria de 20,8% y 38,8%. La mortalidad hospitalaria de los pacientes con Natremia > 130 mEq/l y > 125 mEq/l, alcanzó 4,9% y 6,5%, respectivamente. La hiponatremia durante la internación se

asoció con mortalidad, con un cociente de probabilidades (OR) de 5,088 (IC 95% 1,178-25,118; $p=0,025$), al igual que la hiponatremia severa con un OR 9,015 (IC 95% 2,194- 38,290; $p=0.001$). Se encontró asociación significativa con insuficiencia renal (creatininemia $>1,5$ mg%), ascitis, encefalopatía hepática, hipoalbuminemia ($<2,5$ g/dl), peritonitis bacteriana espontánea e índice de Child-Pugh C. No se encontró asociación con infecciones ni con hemorragia digestiva. Los pacientes con y sin hiponatremia tuvieron un índice de CP de $12,2\pm 2,11$ ($X\pm DS$) y $10,31\pm 1,99$ respectivamente ($p<0,05$). El estudio concluye que la hiponatremia en los pacientes cirróticos internados resultó un factor pronóstico negativo asociado a mayor mortalidad temprana. La hipótesis de que la hiponatremia es un marcador precoz de la disfunción circulatoria causada por la enfermedad hepática avanzada resulta avalada por su asociación con otros hallazgos clínicos.

Hoon Kim et al; en Corea el 2009, realizan un trabajo titulado: “La asociación entre el nivel de sodio y la gravedad de las complicaciones de la cirrosis hepática” .Señalan en dicho trabajo que la prevalencia de hiponatremia por dilución, clasificadas como las concentraciones de sodio en suero de ≤ 135 mmol / L, ≤ 130 mmol / L, y ≤ 125 mmol / L, 20,8%, 14,9% y 12,2%, respectivamente. El nivel de sodio sérico se asoció fuertemente con la severidad de la disfunción hepática según la evaluación de Child-Pugh y MELD ($p < 0,0001$). Incluso una hiponatremia leve con una

concentración sérica de sodio de 131-135 mmol / L se asoció con complicaciones graves. Los niveles de sodio inferiores a 130 mmol / L indican la existencia de ascitis masiva (OR, 2,685; CI, 1.316-5.477, $p = 0,007$), grado III o superior, la encefalopatía hepática (OR = 5,891, IC, 1.490-23.300, $p = 0,011$), peritonitis bacteriana espontánea (OR = 2,562, IC, 1,162-5,653; $p = 0,020$), y el hidrotórax hepático (OR = 5,723, IC, 1.889-17.336, $p = 0,002$). El estudio concluye que la Hiponatremia, especialmente en los niveles séricos de ≤ 130 mmol / L, puede indicar la existencia de complicaciones graves asociadas a la cirrosis hepática.

Ackermann D. et al en Alemania el 2009 realizan un trabajo titulado: “Tratamiento de la ascitis, síndrome hepatorenal y la hiponatremia en la cirrosis hepática”. Señalan en dicho trabajo que la ascitis e hiponatremia son complicaciones frecuentes de la cirrosis hepática avanzada. Más del 50% de los pacientes cirróticos desarrollan ascitis y aproximadamente un tercio se hiponatremia. El desarrollo de ascitis se debe a un aumento de la retención de sodio en los riñones, llevando a la expansión del volumen extracelular y la acumulación de líquido en el peritoneo. La hiponatremia se relaciona con un deterioro en la capacidad renal para eliminar agua sin solutos que provoca retención de agua que es desproporcionada en relación con la retención de sodio, lo que provoca una reducción de la concentración sérica de sodio. La patogénesis exacta de la retención de sodio no está clara, sin embargo, el factor patogénico

principal responsable de la hiponatremia es una hipersecreción no osmótica de vasopresina desde la neurohipófisis. Hay evidencia que sugiere que la hiponatremia predispone a la encefalopatía hepática. Deterioro del filtrado glomerular en el síndrome hepatorenal es debido a la vasoconstricción renal.

1.3.- Marco teórico

La hiponatremia dilucional o hipervolémica en la cirrosis se define como una concentración sérica de sodio por debajo de 130 mEq/l, en el contexto de un aumento del volumen del líquido extracelular evidenciado por la presencia de ascitis y/o edemas ¹. Algunos pacientes con cirrosis y ascitis tienen valores de sodio sérico entre 130 y 135 mEq/l y su capacidad de excretar agua libre de solutos está disminuida.

La hiponatremia suele ser una complicación tardía en la evolución de la cirrosis, que ocurre cronológicamente después del desarrollo de retención de sodio y aparición de ascitis y que se asocia a un mal pronóstico. La prevalencia de la hiponatremia definida por un sodio < 130 mEq/l es de un 21,6 %. Si se eleva el punto de corte a 135 mEq/l, la prevalencia aumenta hasta un 49%².

Fisiopatología: Cronológicamente, el primer trastorno de función renal que aparece en pacientes cirróticos es una disminución de la capacidad renal de excretar sodio. Inicialmente, cuando la enfermedad está compensada, esta alteración sólo puede ponerse de

manifiesto mediante pruebas de sobrecarga (administración de solución salina, tratamiento con mineralocorticoides). Sin embargo, cuando la enfermedad progresa, la retención renal de sodio se hace más intensa y los pacientes son incapaces de excretar el sodio ingerido con la dieta. Éste se retiene junto con agua en proporciones isotónicas, acumulándose en la cavidad peritoneal en forma de ascitis o en los miembros inferiores en forma de edema ³. En una fase posterior al inicio de la retención renal de sodio y al desarrollo de ascitis, los pacientes presentan una segunda alteración de la función renal, consistente en una disminución de la capacidad renal de excretar agua libre de solutos ⁴⁻⁶. Como ocurre en el caso del sodio, inicialmente esta alteración sólo puede ponerse de manifiesto mediante pruebas de sobrecarga acuosa. Sin embargo, en fases avanzadas de la enfermedad, el trastorno se hace tan intenso que los pacientes son incapaces de excretar el agua ingerida con la dieta. El agua retenida diluye el medio interno y produce hiponatremia e hipoosmolaridad. La hiponatremia dilucional es uno de los parámetros pronósticos más importantes en los pacientes cirróticos ⁷.

Hormona antidiurética: La hormona antidiurética (ADH) es producida por neuronas de los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo, es transportada en vesículas a través de los axones neuronales y, finalmente, es almacenada en gránulos secretores en las terminaciones neuronales de la neurohipófisis. La secreción de

ADH se inicia con la propagación de un estímulo neuronal que causa despolarización de la membrana celular, entrada de calcio, fusión de los gránulos con la membrana celular y liberación de su contenido al espacio extracelular y a la sangre ⁸. Los factores más importantes que influyen en la secreción de ADH son la presión osmótica del plasma y el estado circulatorio ^{9,10}. Al contrario de lo que sucede con los estímulos osmóticos, descensos pequeños del volumen circulatorio (< 10 %) o de la presión arterial tienen poco efecto en los valores plasmáticos de ADH. Sin embargo, descensos más intensos se acompañan de un aumento progresivo de la ADH circulante. Cuando la Osmolaridad plasmática y la volemia envían estímulos contradictorios a los núcleos supraópticos y paraventricular (p. ej., coexistencia de hipovolemia e hiponatremia) predomina el estímulo hemodinámico ⁵.

Los 2 efectos biológicos más importantes de la ADH son el aumento de la permeabilidad al agua en el túbulo distal y colector, lo cual facilita la reabsorción pasiva de agua desde la luz tubular al intersticio medular hipertónico y la contracción de la musculatura lisa vascular (vasoconstricción). El efecto hidroosmótico de la ADH se inicia a través de su interacción con receptores V2 en la membrana basocelular de los túbulos colectores ⁹. El resultado de esta interacción es una secuencia de episodios consistente en activación de la enzima adenilciclase, formación de AMP cíclico, activación de una cinasa proteica citosólica e inserción de canales

de agua (aquaporina 2) en la membrana luminal de las células epiteliales del túbulo colector. En condiciones de ausencia de ADH, la membrana luminal del túbulo colector es impermeable al agua debido a la ausencia de canales de agua ^{11,12}. Por el contrario, la membrana basocelular es muy rica en aquaporina 3 (un canal de agua diferente que también transporta urea) y es altamente permeable al agua, aun en ausencia de ADH ^{13,14}. El efecto vasoconstrictor de la ADH se inicia con la interacción de la hormona con receptores V1 situados en la musculatura lisa vascular. El efecto final es un aumento de la concentración intracelular de calcio que determina contracción celular. El efecto vascular de la ADH es particularmente intenso en las circulaciones esplácnica, cutánea y muscular, siendo la circulación renal mucho menos sensible al efecto vasoconstrictor de esta hormona.

Hay muchas evidencias que indican que la ADH juega un papel muy importante en la disminución de la capacidad renal de excretar agua libre de solutos en la cirrosis ^{1,4}. Los valores plasmáticos de ADH están elevados en la mayoría de pacientes con cirrosis hepática y ascitis, y se correlacionan inversamente con la capacidad renal de excretar agua libre. Estudios longitudinales en ratas con cirrosis experimental y ascitis han demostrado que la disminución de la capacidad renal de excretar agua libre aparece en estrecha relación cronológica con el inicio de una hipersecreción de ADH. Finalmente, el bloqueo farmacológico de los receptores V2 con

antagonistas específicos peptídicos y no peptídicos de la ADH corrige completamente la disminución de la capacidad renal de excretar agua libre en ratas con cirrosis hepática y ascitis ^{15,16}.

Los elevados valores circulantes de ADH en la cirrosis con ascitis se deben a un aumento de la síntesis hipotalámica. Hay evidencias de que la hipersecreción de ADH se debe a un estímulo hemodinámico ^{4,8}.

La mayoría de pacientes con hipersecreción de ADH tiene un grado de hiponatremia que suprimiría totalmente los valores circulantes de la hormona en individuos normales. Por otra parte, la ADH en plasma de los pacientes cirróticos con ascitis se correlaciona directamente con la actividad de renina plasmática y la concentración de noradrenalina, y sus valores se suprimen por maniobras que aumentan el volumen arterial efectivo, como la inmersión en agua hasta el cuello o la inserción de una derivación peritonea-venosa.

Finalmente, el bloqueo de los receptores V1 con antagonistas específicos de la ADH en modelos experimentales de cirrosis hepática se asocia a un descenso significativo de la presión arterial, efecto que no es observado en los animales sanos ^{4,17}. Esto indica que la hipersecreción de ADH en la cirrosis hepática constituye un mecanismo homeostático para mantener la presión arterial en límites normales o casi normales, y que el estímulo más probable de la ADH en esta enfermedad es la hipotensión arterial. Hay muchos

estudios que han demostrado que la hipertensión portal, por un mecanismo no bien conocido en el que intervendría una aumentada síntesis endotelial de óxido nítrico, se asocia a una marcada vasodilatación arterial esplácnica que reduce la presión arterial ³.

La activación del sistema nervioso simpático y la estimulación consiguiente del sistema renina-angiotensina-aldosterona y de la ADH, serían episodios intermedios de este trastorno, siendo la retención renal de sodio y la alteración de la capacidad renal de excretar agua libre las consecuencias finales.

Otros factores involucrados en la excreción de agua libre: En la cirrosis hepática con ascitis el aporte de solutos a la rama ascendente del asa de Henle disminuye como consecuencia de una disminución del filtrado glomerular y de un aumento de la reabsorción proximal de sodio ¹⁸. Por tanto, la generación de agua libre en el segmento dilutor de la nefrona puede verse comprometida por una menor llegada de cloro y sodio a este segmento de la nefrona. El túbulo colector sintetiza prostaglandina E2 (PGE2) en respuesta a la acción de la ADH. Por otra parte, la PGE2 inhibe el efecto tubular renal de la ADH. Por tanto, en la nefrona distal hay un mecanismo de retroalimentación negativa mediante el cual la ADH estimula la síntesis de su inhibidor la PGE2, la cual modula su efecto hidroosmótico ^{19,20}.

La síntesis tubular renal de PGE2 está aumentada en pacientes con

cirrosis hepática y ascitis. Por otra parte, la inhibición de la síntesis renal de prostaglandinas con antiinflamatorios no esteroideos en estos pacientes se asocia a un marcado descenso de la capacidad renal de excretar agua libre. Estos resultados indican que la disminución del aclaramiento de agua libre en los pacientes cirróticos con ascitis sería aún más marcada si la PGE2 tubular no antagonizara el efecto de la ADH, y explican por qué muchos pacientes con cirrosis hepática y ascitis mantienen una capacidad renal de excretar agua libre relativamente preservada a pesar de tener valores elevados de ADH. Por tanto, es posible que el deterioro de la excreción renal de agua libre en la cirrosis apareciera cuando la síntesis renal de prostaglandinas fuera insuficiente para antagonizar el efecto de la ADH ¹⁹.

Manifestaciones clínicas: en pacientes sin enfermedad hepática, la hiponatremia se caracteriza por una serie de alteraciones neurológicas relacionadas con el desarrollo de edema cerebral, como cefalea, desorientación, confusión, déficits neurológicos focales, convulsiones y, en algunos casos, muerte secundaria a herniación cerebral ²¹.

El factor más importante que determina la gravedad de los síntomas es la velocidad con que se produce la hiponatremia. Los pacientes con hiponatremia aguda tienen una incidencia mucho mayor de síntomas neurológicos en comparación con los que desarrollan una

hiponatremia crónica de instauración lenta, como suele ser la hiponatremia dilucional de la cirrosis ²².

En los últimos años, se ha sugerido que la hiponatremia y, específicamente, la hipoosmolalidad del volumen extracelular pueden actuar como un factor desencadenante de la encefalopatía hepática ²³. Basándose en la teoría actual de la encefalopatía hepática, el amonio y otras neurotoxinas actuarían a nivel astrocitario produciendo un aumento de la entrada de agua a la célula y una disminución compensadora de los osmolitos cerebrales, lo cual se traduce en el desarrollo de edema cerebral de bajo grado que se diagnostica con técnicas especiales de resonancia magnética ^{22,23}.

En este contexto, la hiponatremia, y en especial la hipoosmolalidad plasmática, aumentaría la salida de osmolitos orgánicos intracelulares para prevenir el edema cerebral, pudiendo precipitar la aparición de una encefalopatía hepática. La posible relación entre la hiponatremia y la aparición de encefalopatía hepática deriva de varios estudios que han observado que la hiponatremia es un factor de riesgo de encefalopatía hepática en la cirrosis ²¹⁻²³.

Valor pronóstico: los valores bajos de sodio sérico fueron descritos como un marcador de mal pronóstico en la cirrosis hace varias décadas ⁷. Recientemente, el interés del sodio sérico como marcador pronóstico en pacientes cirróticos se ha reanalizado en el contexto

del trasplante hepático (TH).

Esto deriva de varias observaciones. En primer lugar, el sodio sérico (< 130 mEq/l) predice la mortalidad en los pacientes con cirrosis y ascitis en lista de espera para TH ²³.

En segundo lugar, el valor predictivo del sodio sérico en algunos estudios ha demostrado ser independiente del MELD (*model for end stage liver disease*), que es el *score* que se usa actualmente para priorizar a los pacientes en lista de espera de trasplante ²⁰. En tercer lugar, la adición del sodio sérico al modelo MELD (fórmula MELD-Na) parece mejorar el valor predictivo del MELD para la mortalidad en lista de espera para TH ²², pero sobre este punto no todos los estudios coinciden, y en algunos la mejoría de esta predicción es pequeña ²³. Tanto el sodio sérico como el MELD son factores predictivos de supervivencia a corto (3 meses) y a largo plazo (12 meses) en estos pacientes. No obstante, es importante señalar que la adición del sodio al MELD puede conllevar importantes problemas:

- La concentración sérica de sodio puede tener fluctuaciones notables que no necesariamente reflejan un empeoramiento del pronóstico de la enfermedad. Por ejemplo, el uso de diuréticos y/o líquidos intravenosos en los pacientes con cirrosis puede reducir de forma notable la concentración sérica de sodio. Por este motivo, la concentración de sodio sérico es fácilmente modificable y, por tanto, no sería un buen parámetro para utilizar

en una fórmula pronóstica con importantes implicaciones en la distribución de órganos.

- En un futuro próximo, el tratamiento farmacológico de la hiponatremia con los antagonistas del receptor V2 de la vasopresina (AVP) podría afectar de forma significativa el valor obtenido mediante la fórmula MELD-Na.

1.4.- Hipótesis

H1: La hiponatremia predice de manera adecuada la morbilidad en pacientes con cirrosis hepática hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional Dos de Mayo

H0: La hiponatremia no predice de manera adecuada la morbilidad en pacientes con cirrosis hepática hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional Dos de Mayo.

1.5.- Objetivos

1.5.1.- Objetivo general

Determinar si la hiponatremia es un buen predictor de morbilidad en los pacientes con cirrosis hepática atendidos en el Hospital Nacional Dos de Mayo en el Periodo Agosto del 2011 a Mayo del 2012.

1.5.2.- Objetivos específicos

Identificar las características sociodemográficas de los pacientes con cirrosis hepática hospitalizados en el Servicio de Medicina

Interna del Hospital Nacional Dos de Mayo.

Determinar el riesgo de morbilidad, mediante la hiponatremia en pacientes con cirrosis hepática hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional Dos de Mayo.

Determinar la sensibilidad y especificidad mediante curvas de ROC (Receiving Operator Characteristics) de la hiponatremia como predictor de morbilidad de los pacientes con cirrosis hepática hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional Dos de Mayo.

CAPÍTULO II

MATERIAL Y MÉTODOS

2.1.- Tipo de estudio

El presente es un estudio de tipo descriptivo analítico, de casos y controles:

Casos: pacientes cirróticos con hiponatremia.

Controles: pacientes cirróticos sin hiponatremia.

2.2.- Diseño de investigación

Descriptivo, prospectivo de casos y controles, basado en la revisión de Historias Clínicas de pacientes ingresados en nuestro periodo de estudio.

2.3.- Universo

El Hospital de Nacional Dos de Mayo es un centro de referencia cuya cobertura abarca el distrito más grande del Departamento de Lima. El Servicio de Medicina atiende un promedio de 164 pacientes por día, con un promedio mensual de 1134 pacientes prioridades I y II y 3858 pacientes prioridades III y IV, del primer grupo describen la hepatopatía como causa frecuente de atención.

2.4.- Muestra

Pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática hospitalizados en los servicios de Medicina Interna del Hospital de Nacional Dos de Mayo en el periodo que comprende el estudio, además de cumplir con los criterios de inclusión.

2.5.- Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años ingresados al Servicio de Medicina del Hospital de Nacional Dos de Mayo en el periodo de estudio.
- Pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática con hiponatremia (casos).
- Pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática sin hiponatremia (controles).
- Datos completos en las historias clínicas.

2.6.- Criterios de exclusión

- Pacientes sin todos los datos completos.
- Pacientes referidos de otros centros con más de 24 horas del inicio de tratamiento en centro de origen.

2.7.- Descripción de variables

2.7.1 Independiente

Hiponatremia

2.7.2 Dependiente

Riesgo de muerte

2.7.3 Intervinientes

Edad, Sexo

2.8.- Recolección de datos

2.8.1.- Técnica: Se realizó una revisión prospectiva de todos los pacientes admitidos al servicio de Medicina con el Diagnóstico según código de la Clasificación Internacional de Enfermedades

(CIE 10) para cirrosis hepática en el periodo Agosto 2011 a Junio del 2012. Se obtendrán datos clínicos y de laboratorio. Se incluirá como parte de la población de estudio los pacientes con cirrosis hepática dentro del periodo de estudio

2.8.2.- Instrumento

Toda la información obtenida en base a las variables planteadas fue recopilada en una Ficha de Recolección de Datos de elaboración propia [ver anexo].

2.9.- Procesamiento y análisis de datos

Los datos obtenidos durante la investigación, por medio de la ficha de recolección de datos, se ordenaron y procesaron en una computadora personal, valiéndonos de los programas Microsoft Excel v.2007, SPSS v.18.0 y Epidat v.3.1. Se estudiaron las variables obtenidas en la consolidación y se procesaron estadísticamente. Se observaron y analizaron los resultados y la posible aparición de relaciones entre ellos utilizando el método Chi cuadrado y prueba exacta de Fisher para variables cualitativas y el test de Student para variables cuantitativas [$P < 0.05$].

CAPITULO III

RESULTADOS

3.1.- Resultados

Tabla 1

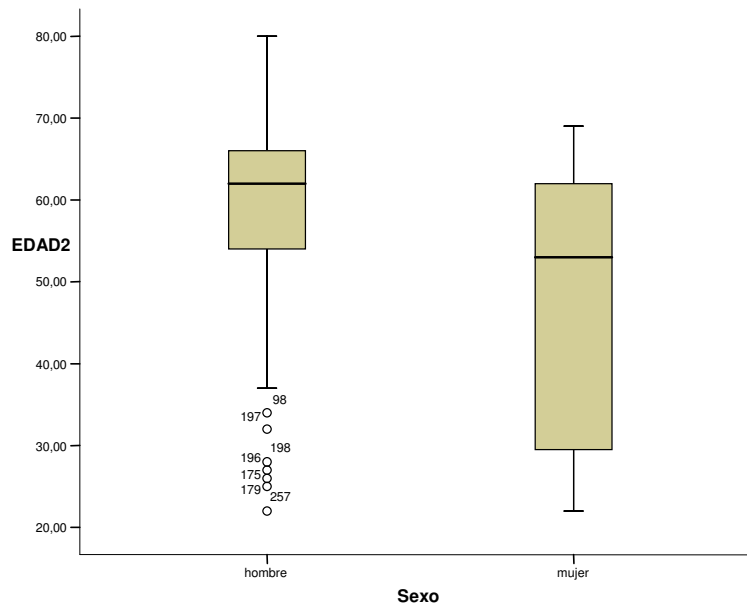
Media de la edad según sexo

Sexo	Media	N	Desv. típ.	Mínimo	Máximo	% del total
Hombre	59.1646	237	9.70029	22.00	80.00	78.0%
Mujer	46.8060	67	16.58700	22.00	69.00	22.0%
Total	56.4408	304	12.63122	22.00	80.00	100.0%

Fuente: ficha de recolección de datos

Gráfico 1

Media de la edad según sexo



Nuestro estudio estuvo conformado por 304 pacientes de los cuales el 78% fueron varones y el 22% fueron mujeres. La media de la edad fue de 56,4+/-12,6 años siendo la mínima edad de 22 años y la máxima de 80 años. La media de la edad de los varones fue de 59,1+/-9,7 años y de las mujeres fue de 46,8+/-16,5 años.

Tabla 2
Procedencia de los pacientes con cirrosis hepática

	N	%	
Procedencia	Amazonas	2	.7%
	Ayacucho	2	.7%
	Callao	5	1.6%
	Cañete	2	.7%
	Cerro de	1	.3%
	Chiclayo	4	1.3%
	Chosica	2	.7%
	Huánuco	2	.7%
	Huaraz	2	.7%
	Ica	2	.7%
	La libertad	1	.3%
	Lima	259	85.2%
	Piura	10	3.3%
	San Martín	4	1.3%
	Tacna	2	.7%
	Tarma	2	.7%
	Trujillo	2	.7%

Fuente: ficha de recolección de datos

La mayoría de los pacientes estudiados provenían de Lima (85,2%), seguido de Piura (3,3%) y el Callao (1,6%).

Tabla 3

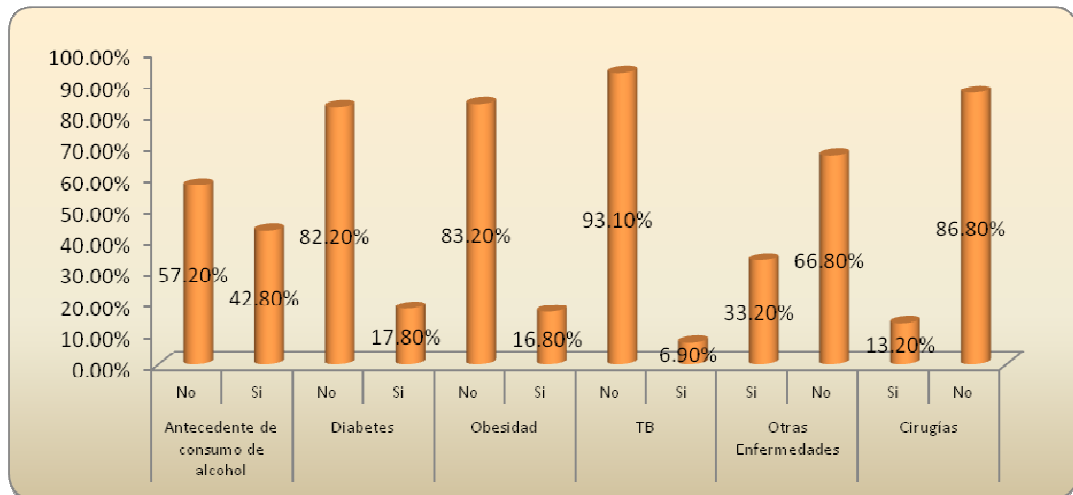
Antecedentes de los pacientes con cirrosis hepática

		N	%
Antecedente de consumo de alcohol	No	174	57.2%
	Si	130	42.8%
Diabetes	No	250	82.2%
	Si	54	17.8%
Obesidad	No	253	83.2%
	Si	51	16.8%
TB	No	283	93.1%
	Si	21	6.9%
Otras Enfermedades	Si	101	33.2%
	No	203	66.8%
Cirugías	Si	40	13.2%
	No	264	86.8%

Fuente: ficha de recolección de datos

Gráfico 2

Antecedentes de los pacientes con cirrosis hepática



El 42,8% de los pacientes tuvieron el antecedente de consumo de alcohol. El 17,8% eran diabéticos. El 16,8% de los pacientes cirróticos eran obesos. El 6,9% tenían el antecedente de tuberculosis. El 13,2% presentaron el antecedente de cirugías. El 33,2% presentaron otras enfermedades.

Tabla 4

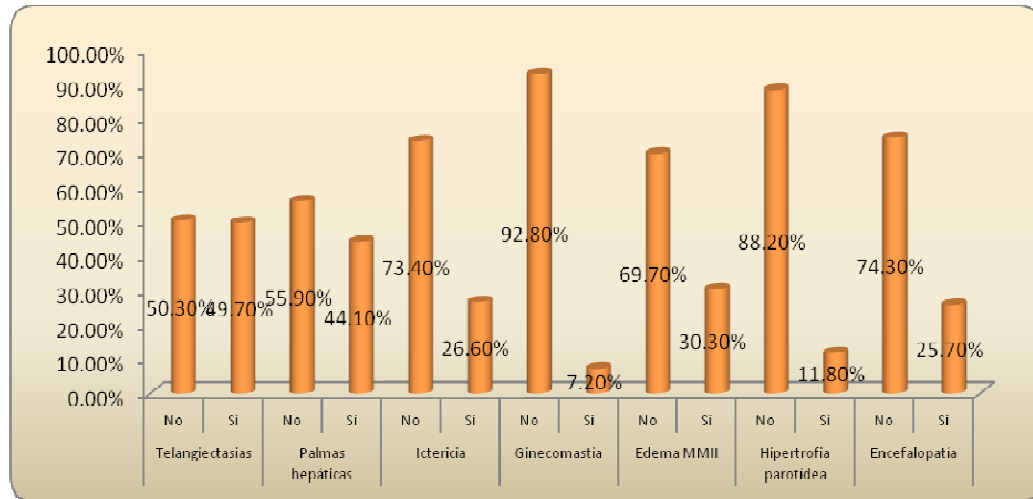
Características clínicas de los pacientes con cirrosis hepática

		N	%
Telangiectasias	No	153	50.3%
	Si	151	49.7%
Palmas hepáticas	No	170	55.9%
	Si	134	44.1%
Ictericia	No	223	73.4%
	Si	81	26.6%
Ginecomastia	No	282	92.8%
	Si	22	7.2%
Edema MMII	No	212	69.7%
	Si	92	30.3%
Hipertrofia parotídea	No	268	88.2%
	Si	36	11.8%
Encefalopatía	No	226	74.3%
	Si	78	25.7%

Fuente: ficha de recolección de datos

Gráfico 3

Características clínicas de los pacientes con cirrosis hepática



El 49,7% de los pacientes presentaron telangiectasias. El 44,1% presentaron palmas hepáticas. El 26,6% tuvieron ictericia. El 7,2% de los pacientes tuvieron ginecomastia. El 30,3% presentaron edema de miembros inferiores. Hubo hipertrofia parotídea en el 11,8% de los casos; encefalopatía en el 25,7%.

Tabla 5
Morbilidad de los pacientes con cirrosis hepática

		N	%
Morbilidad	Si	42	13,8%
	No	262	86,2%
Sangrado Digestivo	No	287	94.4%
	Si	17	5.6%
Ascitis	No	280	92.1%
	Si	24	7.9%
Encefalopatía	No	281	92.4%
	Si	23	7.6%
PBE	No	302	99.3%
	Si	2	.7%
Hepato renal	No	301	99.0%
	Si	3	1.0%
Síndrome Hepatopulmonar	No	302	99.3%
	Si	2	.7%

Fuente: ficha de recolección de datos

Hubo morbilidad en el 13,8% de los casos, siendo la morbilidad de mayor frecuencia la ascitis en el 7,9% de los casos, seguido de encefalopatía (7,6%).

Tabla 6

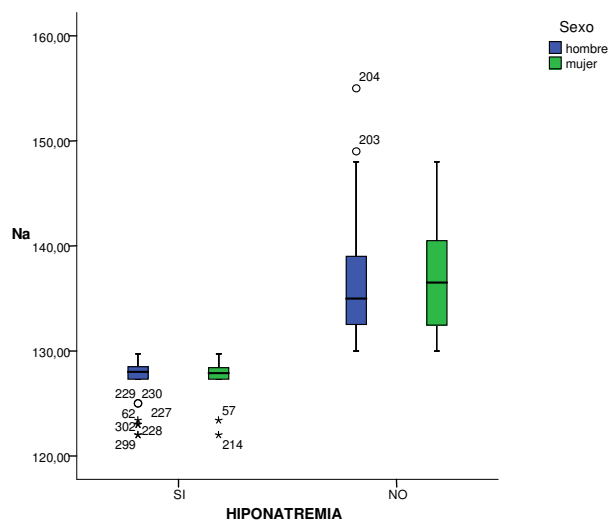
Media del sodio según hiponatremia en relación al sexo

Hiponatremia	Sexo	Media	N	Desv. típ.	Mín.	Máx.	% del total
Si	Hombre	127.5600	45	2.00254	122.00	129.70	14.8%
	Mujer	127.3091	11	2.43247	122.00	129.70	3.6%
	Total	127.5107	56	2.07221	122.00	129.70	18.4%
No	Hombre	135.9063	192	4.51296	130.00	155.00	63.2%
	Mujer	136.7750	56	4.79413	130.00	148.00	18.4%
	Total	136.1024	248	4.58252	130.00	155.00	81.6%
Total	Hombre	134.3215	237	5.29070	122.00	155.00	78.0%
	Mujer	135.2209	67	5.70365	122.00	148.00	22.0%
	Total	134.5197	304	5.38772	122.00	155.00	100.0%

Fuente: ficha de recolección de datos

Gráfico 4

Media del sodio según hiponatremia en relación al sexo



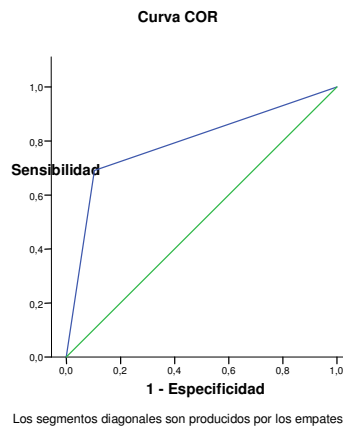
Encontramos que hubo hiponatremia en el 18,4% de los casos observándose una leve menor concentración en las mujeres (127,5meq versus 127,3meq).

Tabla 7
Morbilidad según hiponatremia

		Morbilidad		OR	IC	P	S, E
		Si	No				
Hiponatremia	Si	N	29	19,4	9-41	P<0,05	S:69% E:81.7%
		%	69.0%				
	No	N	13				
		%	31.0%				

S: sensibilidad; E: especificidad

Gráfico 5
Área bajo la curva para el estudio de la hiponatremia como predictora de morbilidad



Área bajo la curva

Área	Error típ.(a)	Sig. asintótica(b)	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite superior	Límite inferior
.794	.044	.000	.708	.880

Encontramos una asociación estadísticamente significativa de morbilidad asociada a hiponatremia, observándose de de los pacientes que presentaron morbilidad el 69% presentó hiponatremia. Del mismo modo observamos en el área bajo la curva que la hiponatremia es una variable predictora de morbilidad en el paciente diabético.

CAPÍTULO IV

DISCUSIÓN

4.1 .- Discusión y Comentarios

Encontramos en nuestro estudio que el 18,4% de los pacientes cirróticos presentaron hiponatremia, además observamos una asociación estadísticamente significativa de morbilidad asociada a hiponatremia, datos que difieren con lo reportado por Rafael Valdivia et al quienes encontraron hiponatremia en el 28.13% del total de cirróticos y en el 50% de los cirróticos que fallecieron, datos disimiles con nuestro estudio pues nuestra investigación estuvo orientada a la asociación de la hiponatremia y morbilidad. Nuestros datos son algo mayores en cuanto a la frecuencia de hiponatremia en comparación con lo reportado por Mónica Guevara et al, quienes refieren que la hiponatremia es la alteración hidroelectrolítica más común en los pacientes con cirrosis. En la hiponatremia dilucional o hipervolémica la concentración sérica de sodio está disminuida, el volumen plasmático aumentado (aunque el volumen plasmático efectivo está disminuido debido a una marcada vasodilatación arterial en la circulación esplácnica) y el volumen de líquido extracelular aumentado, con ascitis y edemas en ausencia de signos de deshidratación. Esto es consecuencia del deterioro marcado en la excreción renal de agua libre de solutos, que condiciona una retención renal de agua desproporcionada con relación a la retención de sodio. La hiponatremia representa un 10

% de todas las hiponatremias que presentan los pacientes con cirrosis; por tanto, y debido a que la hiponatremia hipervolémica es por mucho la más frecuente

En nuestro estudio encontramos asociación de la hiponatremia asociada a ascitis, encefalopatía, hemorragia digestiva, datos que son concordantes con lo reportado por Sebastián Mathurin et al; quienes encontraron asociación de la hiponatremia con la insuficiencia renal (creatininemia $>1,5$ mg%), ascitis, encefalopatía hepática, hipoalbuminemia ($<2,5$ g/dl), peritonitis bacteriana espontánea e índice de Child-Pugh C. No se encontró asociación con infecciones ni con hemorragia digestiva. El estudio concluye que la hiponatremia en los pacientes cirróticos internados resultó un factor pronóstico negativo asociado a mayor morbilidad temprana. La hipótesis de que la hiponatremia es un marcador precoz de la disfunción circulatoria causada por la enfermedad hepática avanzada resulta avalada por su asociación con otros hallazgos clínicos.

Encontramos que la hiponatremia es un buen predictor de morbilidad en los pacientes con cirrosis por lo que nuestros datos coinciden con lo reportado por Hoon Kim et al; quienes refieren que el nivel de sodio sérico se asoció fuertemente con la severidad de la disfunción hepática según la evaluación de Child-Pugh y MELD ($p < 0,0001$). Incluso una hiponatremia leve con una concentración sérica de sodio de 131-135 mmol / L se asoció con complicaciones

graves. Los niveles de sodio inferiores a 130 mmol / L indican la existencia de ascitis masiva, grado III o superior, la encefalopatía hepática, peritonitis bacteriana espontánea, y el hidrotórax hepático. El estudio concluye que la Hiponatremia, especialmente en los niveles séricos de ≤ 130 mmol / L, puede indicar la existencia de complicaciones graves asociadas a la cirrosis hepática.

Encontramos que de los pacientes que presentaron hiponatremia el 33,9% presento ascitis, datos que son concordantes con lo reportado por Ackermann D. et al quienes refieren que más del 50% de los pacientes cirróticos desarrollan ascitis y aproximadamente un tercio se hiponatremia. El desarrollo de ascitis se debe a un aumento de la retención de sodio en los riñones, llevando a la expansión del volumen extracelular y la acumulación de líquido en el peritoneo. La hiponatremia se relaciona con un deterioro en la capacidad renal para eliminar agua sin solutos que provoca retención de agua que es desproporcionada en relación con la retención de sodio, lo que provoca una reducción de la concentración sérica de sodio. La patogénesis exacta de la retención de sodio no está clara, sin embargo, el factor patogénico principal responsable de la hiponatremia es una hipersecreción no osmótica de vasopresina desde la neurohipófisis. Hay evidencia que sugiere que la hiponatremia predispone a la encefalopatía hepática. Deterioro del filtrado glomerular en el síndrome hepatorenal es debido a la vasoconstricción renal.

CAPÍTULO V

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1.- Conclusiones

La hiponatremia es un buen predictor de morbilidad en los pacientes con cirrosis hepática. ($P < 0,05$)

La mayoría de pacientes son varones mayores de 55 años provenientes de Lima.

Existe un alto riesgo de morbilidad en los pacientes cirróticos que presentan hiponatremia. (OR: 19,4)

La sensibilidad y especificidad mediante curvas de ROC (Receiving Operator Characteristics) de la hiponatremia como predictor de morbilidad de los pacientes con cirrosis hepática fue de 0,69 y 0,819 respectivamente.

5.2.- Recomendaciones

Dado que la hiponatremia es un buen predictor de morbilidad en los pacientes con cirrosis hepática, debe de considerarse el monitoreo continuo de este electrolito desde el ingreso y durante su hospitalización.

CAPITULO VI

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Rafael Valdivia et al. Hiponatremia como factor pronóstico de mortalidad en pacientes cirróticos internados en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. 2003 - 2005 Rev. gastroenterol. Perú 2007; 27(1):12-9.
2. Mónica Guevara et al. Hiponatremia en la cirrosis hepática: patogenia y tratamiento. Endocrinol Nutr. 2010; 57(2):15-21.
3. Sebastián Mathurin et al. Valor pronóstico de la hiponatremia en pacientes cirróticos internados en un hospital de segundo nivel. Rev. Med. Rosario 2007; 73: 112-9.
4. Hoon Kim et al. La asociación entre el nivel de sodio y la gravedad de las complicaciones de la cirrosis hepática Corea J Intern Med. 2009, 24 (2): 106-12
5. Ackermann D. et al. Tratamiento de la ascitis, síndrome hepatorenal y la hiponatremia en la cirrosis hepática. Hay Umsch. 2009; 66 (11):747-51.
6. Llani M.et al. Hiponatremia en la cirrosis: características clínicas y de gestión. Gastroenterol Clin Biol 2006; 30 (10):1144-51.
7. Baccaro ME, et al. Hyponatremia predisposes to hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. Results of a prospective study with time-dependent analysis [abstract]. Hepatology. 2006; 44:233.

8. Riggio O, et al. Incidence, natural history, and risk factors of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt with polytetrafluoroethylene-covered stent grafts. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103:2738-46.
9. Guevara M, et al. Hyponatremia is a risk factor of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a prospective study with time-dependent analysis. *Am J Gastroenterol*. 2009; 104: 1382-9.
10. Londoño MC, et al. MELD score and serum sodium in the prediction of survival of patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. *Gut*. 2007; 56:1283-90.
11. Biggins SW, Rodríguez HJ, Bacchetti P, Bass NM, Roberts JP, Terrault NA. Serum sodium predicts mortality in patients listed for liver transplantation. *Hepatology*. 2005; 41: 32-9.
12. Heuman DM, et al. Persistent ascites and low serum sodium identify patients with cirrhosis and low MELD scores who are at high risk for early death. *Hepatology*. 2004; 40:802-10.
13. Ruf AE, Kremers WK, Chavez LL, Descalzi VI, Podesta LG, Villamil FG. Addition of serum sodium into the MELD score predicts waiting list mortality better than MELD alone. *Liver Transpl*. 2005; 11:336-43.
14. Kim WR, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med*. 2008; 359: 1018-26.

15. Londoño MC, et al. Hyponatremia impairs early posttransplantation outcome in patients with cirrhosis undergoing liver transplantation. *Gastroenterology*. 2006; 130:1135-43.
16. Kim BS, et al. Neurologic complications in adult living donor liver transplant recipients. *Clin Transplant*. 2007; 21:544-7.
17. Saner FH, et al. Treatment of central pontine myelinolysis with plasmapheresis and immunoglobulins in liver transplant patient. *Transpl Int*. 2008; 21:390-1.
18. Schrier RW, et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med*. 2006; 355: 2099-112.
19. Gerbes AL, et al. Therapy of hyponatremia in cirrhosis with a vasopressin receptor antagonist: a randomized double-blind multicenter trial. *Gastroenterology*. 2003; 124:933-9.
20. Ginès P, et al. Effects of satavaptan, a selective vasopressin V (2) receptor antagonist, on ascites and serum sodium in cirrhosis with hyponatremia: a randomized trial. *Hepatology*. 2008; 48: 204-13.
21. Wong F, Blei AT, Blendis LM, Thuluvath PJ. A vasopressin receptor antagonist (VPA-985) improves serum sodium concentration in patients with hyponatremia: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology*. 2003; 37:182-91.

22. Wong F, Bernardi M, Horsmans Y, Cabrijan Z, Watson H, Ginès P. Effects of satavaptan, a selective V2 receptor antagonist, on management of ascites and morbidity in liver cirrhosis in a long-term placebo controlled study. [abstract]. *Hepatology*. 2009; 1:102.
23. Boyer TD. Tolvaptan and hyponatremia in a patient with cirrhosis. *Hepatology*. 2010; 51:699-702.

CAPITULO VII

ANEXOS

7.1.- Definición de términos

- **Edad:**

Definición Conceptual: Tiempo que una persona ha vivido a contar desde que nació.

Definición Operacional: Número de años cumplidos al momento del estudio.

- **Sexo:**

Definición Conceptual: Características anatómicas, biológicas y fisiológicas que diferencian al hombre y a la mujer.

Definición Operacional: Clasificación del individuo a estudiar según sus características físicas.

- **Morbimortalidad:**

Definición Conceptual: Complicaciones de la cirrosis hepática.

Definición Operacional: Complicaciones al momento del estudio.

- **Peritonitis bacteriana espontanea:** Diagnosticado con más de 250 polimorfonucleares en líquido ascítico (neutrascitis) o cultivo positivo (bacteriascitis).

- **Infección de tracto urinario:** Diagnosticado por urocultivo positivo.

- **Infección respiratoria:** Diagnosticado de acuerdo a la composición de signos clínicos y físicos, datos de laboratorio (gran en esputo

positivo, cultivo de esputo positivo, infiltración pulmonar radiológica o efusión pleural).

- Celulitis: Diagnosticado al observar área cutánea eritematosa y dolorosa.
- Bacteriemia: Diagnosticado por hemocultivo positivo sin evidencia de sitio de infección específico.
- Otras infecciones: Serán definidas según estas se presenten en los pacientes durante el estudio por los autores.

7.2.- Ficha de recolección de datos

Ficha:

Sexo:

Origen de admisión: EMERG () C.E () TRANSF ()

Etiología de cirrosis:

- ✓ Viral: B (1) C (2) otras (3)
- ✓ Metabólica – toxica:
NASH (1)
OH 2 ()
- ✓ Autoinmune:
Hepatitis autoinmune (1)
CBP (2)
CEP (3)
criptogenica (4)
otras (5)

Antecedentes:

- ✓ DM (1)
- ✓ HTA (2)
- ✓ Dislipidemia (3)
- ✓ TBC (4) tiempo:
- ✓ VV EE (5)
- ✓ HDA (6)
- ✓ Encefalopatía hepática (7)
- ✓ Infecciones previas: ITU (8)
- ✓ PBE (9)
- ✓ Neumonía (10)

- ✓ Otras (11)
- ✓ Neoplasia (12):
- ✓ Otras: ...

Examen fisico:

- ✓ Hipotension: (1)
- ✓ Taquicardia (2)
- ✓ Fiebre (3)
- ✓ Hipotermia (4)
- ✓ Taquipnea (5)
- ✓ Encefalopatía () ausente () leve moderada I-II () severa III – IV
- ✓ Ascitis: () ausente () leve - moderada () severa

Laboratorio:

- ✓ Leucocitos: (1) < 4000 (2) 4000-12000 (3) > 12000
desviación izquierda: > 10% o > 500 (4)
- ✓ Anemia:
Severa (1) < 8
Moderada (2) 8 – 10
Leve (3) > 10 – 12
- ✓ VCM: (1) < 80 () 80 – 100 (2) > 100
- ✓ Bilirrubina: (1) < 2 mg (2) 2-3mg (3) > 3mg
- ✓ Albumina: (1) > 3,5 (2) 3,5 – 2,8 (3) < 2,8
- ✓ TP: (1) < 1,7 (2) 1,7 – 2,3 (3) > 2,3
- ✓ Hiponatremia: (1) 125 -135 (2) 115 – 124
(3) < 115
- ✓ Líquido ascítico albumina: (1) < 1,5 (2) > 1,5
- ✓ PO₂: (1) < 60 (2) 61 – 80 (3) 81 – 100
- ✓ PCR: VSG:
- ✓ Cr: (1) < 1,2 (2) > 1,2
- ✓ Urea
- ✓ RX Tórax: infiltrado: otros:
- ✓ CHILD (1) A (2) B (3) C

Procedimiento:

- ✓ Endoscopia: () terapéutica ()
- ✓ Colocación CVC si (1) no (2)
- ✓ Sonda vesical si (1) no (2)

Infección:

- ✓ **PBE:** recuento neutrofilos en liq ascítico
cultivo germen...
- ✓ **ITU:** Examen orina: leucocitos (1) nitritos (2)
urocultivo germen.....
- ✓ **Infección respiratoria:** ITRS (1) ITRB (2) bronquitis (3) neumonía () cultivo:
- ✓ **Infección piel partes blandas** Cultivo: ...
- ✓ **Diarrea aguda** Cultivo: ...
- ✓ **Bacteriemia** Cultivo: ...

Ascitis: si (1) no (2)

Varices esofagicas: si (1) no (2)

Hipertension portal: si (1) no (2)

Destino: UCI (1) alta (2) fallecido (3)